

原 著

ホルモン受容体陽性・  
ヒト上皮成長因子受容体2型陰性乳癌の  
内分泌療法における治療選好とアンメットニーズ：  
患者・医師サーベイ研究

坂 東 裕 子<sup>1</sup>・飯 田 真由美<sup>2</sup>  
谷 澤 欣 則<sup>2</sup>・大佐賀 智<sup>2</sup>  
三 浦 萌 実<sup>3</sup>・中 川 圭<sup>4</sup>  
川 口 耕<sup>2</sup>・徳 永 えり子<sup>5</sup>

要 旨

目的：乳癌内分泌療法での患者・医師の投与形態の選好とアンメットニーズ，医師の治療選択の実態，および治療選択に影響する因子を明らかにする。

方法：ホルモン受容体（HR）陽性・ヒト上皮成長因子受容体2型（HER2）陰性の乳癌患者および乳癌診療に携わる医師を別々に募集し，オンライン調査を実施した（2023年1～2月）。

結果：解析対象は，患者405名，医師105名で，いずれも約7割が経口薬を好むと回答した。患者では治療薬使用時の苦痛や有害事象への懸念，医師では患者の負担への懸念が投与形態の選好に関係していた。また医師は医療リソースへの影響も重視していた。治療選択時，医師は，全体としては治療薬の有効性を重視し，患者の状態によっては

1：筑波大学医学医療系 乳腺・甲状腺・内分泌外科

2：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

3：株式会社社会情報サービス 4：認定NPO法人乳がん患者友の会きらら，患者著者

5：国立病院機構九州がんセンター 乳腺科

責任著者連絡先：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 谷澤欣則

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28 LILLY PLAZA ONE BLDG.

Tel：078-242-9624 E-mail：tanizawa\_yoshinori@lilly.com

キーワード：薬物投与経路，乳癌，治療選択，治療の選好，内分泌療法

quality of life (QOL) の保持・向上を重視していた。

結論：HR陽性・HER2陰性乳癌の内分泌療法選択時、患者の状態・投与形態の選好や希望を取り入れる必要がある。有効性、安全性のみならず、患者のQOL保持・向上、患者や医療リソースの負担を軽減可能な薬剤の開発が望まれる (図. 調査の要約：plain language summary)。

## はじめに

乳癌は、日本人女性で最も罹患率が多い癌である<sup>1)</sup>。2019年時点の罹患率(人口10万人あたりの患者数)は二峰性に分布しており、45~49歳(232.9人)および65~74歳(262~262.5人)にピークがある<sup>1)</sup>。

乳癌患者は他の主要な癌の患者に比べて罹患年齢が若く、仕事や育児などの社会的役割を担っている世代が多いことを考慮すると、患者の生活スタイルやニーズに応じた薬物療法を選択することが特に重要である。一方で、病態や病期は患者によって異なっており、医師は各患者の重症度や状態に応じて医学的視点から治療法を選択することが求められている。

乳癌全体の約7割を占めるホルモン受容体(hormone receptor, HR)陽性・ヒト上皮成長因子受容体2型(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)陰性乳癌は、比較的良好であることが知られているが<sup>2,3)</sup>、1~2割の患者で治癒不能な再発がみられる<sup>3,4)</sup>。

日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは、HR陽性・HER2陰性の転移・再発乳癌の一次治療として、内分泌療法耐性がなく生命に差し迫った状況でない場合、内分泌療法(分子標的薬を含む)を推奨している<sup>5)</sup>。現在、内分泌療法として、様々な経口薬や注射薬が実臨床下で使用されており<sup>5)</sup>、経口サイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK4/6)阻害薬などの分子標的薬との併用療法の有効性や安全性も臨床試験<sup>6)~9)</sup>の結果から示されている。注射薬を使用した患者の1~3割で、注射部位に

軽度~中等症の痛みや硬結などの注射部位反応が認められたとの報告があり<sup>10)~12)</sup>、生活の質(quality of life, QOL)の低下が懸念される<sup>12)</sup>。経口薬は、便利で簡単な投与方法であるが、薬物による胃腸障害を生じやすく、また食事などの影響を受けやすい<sup>13)</sup>。

乳癌の内分泌療法で、投与形態(注射薬または経口薬)に関し、患者の選好および選好に寄与する因子を調べた報告<sup>14)</sup>はあるが、患者、医師、双方の視点から調査した日本での研究はない。

HR陽性・HER2陰性の乳癌に対する内分泌療法で患者・医師の投与形態の選好およびアンメットニーズ、医師の治療選択の実態および治療選択に影響を与える因子をまとめ、内分泌療法のより良い選択や治療薬開発に資する情報を作成することを目的とし、本研究を実施した。

## I 対象と方法

### 1. デザイン

本研究は、日本のHR陽性・HER2陰性の乳癌患者および乳癌診療に携わる医師を対象とした、オンライン調査による横断的観察研究である。ヘルシンキ宣言に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年3月23日)」に従って実施された。本研究の実施に先立ち、研究実施計画書、患者・医師への説明・同意文書、調査票等は医療法人社団 藤啓会 北町診療所倫理審査委員会で承認を得た(2022年12月21日、承認番号:BGQ09315)。

HR陽性・HER2陰性の乳癌の治療に用いられるホルモン療法(内分泌療法)には、  
様々な注射薬と飲み薬が使用されていますが、  
患者さんには何が好まれ、医師は何を考慮して選んでいるのでしょうか？

HR:ホルモン受容体, HER2:ヒト上皮成長因子受容体2型

HR陽性・HER2陰性の乳癌患者および乳癌患者を診療する医師を  
対象にオンライン調査を実施しました

患者と医師は、乳癌のホルモン療法(内分泌療法)で、  
注射薬と飲み薬のどちらを好むでしょうか？

医師は、最初に使う薬剤を選ぶ時、  
何を重視するのでしょうか？



**患者**  
405名  
年齢中央値:54歳



患者 286名(70.6%) 飲み薬を好む  
医師 70名(66.7%) と回答

**医師**  
105名



飲み薬のメリット(上位3つ)

|              | 患者  | 医師  |
|--------------|-----|-----|
| 通院・入院の負担が少ない | 87% | 74% |
| 生活に自由度が大きい   | 85% | 72% |
| 治療を継続しやすい    | 84% | 71% |



飲み薬のデメリット(上位3つ)

|               | 患者  | 医師  |
|---------------|-----|-----|
| 副作用が出た時の対処が心配 | 51% | 58% |
| 他の薬との飲み合わせが心配 | 50% | 54% |
| 飲み忘れが心配       | 43% | 49% |

医師が一次内分泌療法を選ぶ時に考慮する点

【患者の状態】

|              |     |
|--------------|-----|
| QOL(生活の質)の状態 | 83% |
| パフォーマンスステータス | 79% |
| 病勢進行の速さ      | 77% |

【治療薬の特性】



【患者にいずれかの状態が認められるとき、考慮する治療薬の特性】

| 状態                | 有効性 | 奏効率 | 無増悪生存期間 | QOLの保持・向上 | その他 |
|-------------------|-----|-----|---------|-----------|-----|
| QOLが不良            | 25% | 10% | 10%     | 29%       |     |
| パフォーマンスステータスが2以上* | 19% | 16% | 12%     | 28%       | 3%  |
| 病勢進行が速い           | 37% | 32% | 17%     |           |     |

— 本研究からのメッセージ —

- HR陽性・HER2陰性乳癌の一次内分泌療法を選ぶ時には:
  - 患者の状態
  - 注射薬または飲み薬の希望を取り入れることが必要と考えます
- 医師は、一次内分泌療法で用いる薬剤に:
  - 治療薬の有効性と安全性の向上
  - 患者のQOLの保持・向上
  - 患者や病院スタッフの負担軽減を求めています

\*患者の日常生活の制限の程度を示す5段階評価(0:全く問題なく活動できる~4:身の回りのことができず介助が必要)で、2は「歩行可能で自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない、日中の50%以上をベッド外で過ごす」状態を示す。

図 調査の要約 : plain language summary

## 2. 対象および募集方法

オンライン調査の参加者は、患者、医師、それぞれ別々に募集した。患者調査は、HR陽性（HER2陽性は除外）の乳癌と診断され、乳癌に対する薬物療法の経験がある18歳以上の患者（認知症患者は除外）を対象とし、楽天インサイト株式会社が管理する疾患パネルの乳癌患者に調査への参加を募った。

医師調査は、乳癌外科（乳腺科）、外科（一般外科や消化器外科）、または腫瘍内科・化学療法科のいずれかに所属し、HR陽性・HER2陰性の進行・再発乳癌患者に内分泌療法を実施している医師で、20床以上の病院〔ただし、乳癌外科（乳腺科）は病床数を問わず〕に勤務している医師を対象とし、医療情報専門サイト「m3.com」（エムスリー株式会社）の会員医師に調査への参加を募った。

調査への参加希望者はデータ収集期間に自動的に調査ウェブページにアクセスし、調査前のスクリーニングで選択基準を満たし、インフォームドコンセントに同意した場合のみ調査へ参加可能とした。患者の診断や検査結果の情報、医師の所属や治療の実施情報は、参加者の自己申告とした。

## 3. 調査方法

本調査は2023年1～2月に実施した。回答者の個人情報保護のため、個人を特定できる情報は回答内容とは切り離して管理された。調査の謝礼として、全ての設問への回答を完了した患者には楽天インサイト株式会社から、回答を完了した医師にはエムスリー株式会社からそれぞれポイントが進呈された。

患者調査には、年齢、現在・過去に実施した治療、再発経験の有無などを含むスクリーニング項目（7問）、内分泌療法の投与形態（注射薬、経口薬）の選好度およびそれらのメリット・デメリット、注射薬と経口薬の選好に影響を与える因子、内分泌療法の有害事象による支障度などの設問（23問）が含まれた。医師調査には、年齢、主な診療科、がん診療

連携拠点病院等の該当有無などのスクリーニング項目（6問）、内分泌療法実施患者数、内分泌療法の投与形態（注射薬、経口薬）の選好度およびメリット・デメリット、注射薬と経口薬の選好に影響を与える因子、HR陽性・HER2陰性の進行・再発乳癌に対する一次・二次療法での内分泌療法選択時に考慮する因子、患者タイプ別の治療法（単独または併用療法）の選択状況、一次内分泌療法で使用する新薬に求める内容と改善を望む順位などの設問（16問）が含まれた。患者・医師調査いずれも、オンライン調査画面に設問を示し、提示された選択肢から選択、または数量を回答する形式とした。

投与形態の選好は、1（注射薬での治療を好む）から5（経口薬での治療を好む）までの5段階（ただし、「3」は「どちらとも言えない」）で回答し、「1」または「2」の回答を「注射薬を好む」、「4」または「5」の回答を「経口薬を好む」とした。患者・医師は、注射薬・経口薬による内分泌療法のメリット・デメリット（患者11項目、医師14項目）を5段階（「とてもそう思う」～「全くそう思わない」）で回答した。一次・二次療法で医師が内分泌療法選択時に重視する患者の特性は、それぞれ12項目、13項目から選択し、その中で特に治療選択に影響を与える上位5つを選択した。治療選択に影響を与える患者の特性ごとに、医師が治療選択の際に重視する治療薬の特性（12項目）を1位～5位に順位付けした。内分泌療法単独あるいは分子標的薬との併用、どちらを使用することが多いかを問う設問では、患者の特性ごとに、内分泌療法単独（=0）から内分泌療法と分子標的薬との併用（=100）までのスライダーを動かして回答した。さらに、一次内分泌療法で今後の新薬に求める内容（11項目）について、それぞれの項目に対して「特に求めない」、「求める」、「強く求める」で回答した後、特に改善を望む上位5つを選択した。

目標調査対象者数は、検出力を基準とした設定ではなく、回収可能性を考慮した設定とし、患者300名（上限400名）、医師100名（上限110名）とした。

#### 4. 解析方法

解析対象は、適格基準を満たし、調査への回答を完了した参加者とした。集計・解析は全て株式会社社会情報サービス（SSRI）が行った。参加者の背景、各調査項目の回答データの度数・頻度分布、要約統計量を算出した。さらに、データの分布に応じ、連続変数の場合はカテゴリー化、カテゴリー変数の場合はカテゴリー統合によりサブグループを作成し、各回答のデータ解析を行った。内分泌療法の投与形態（注射薬、経口薬）の選好度および経口薬のメリット・デメリットに関する認識の回答は、注射薬使用経験の有無別にサブグループ解析を行った。

探索的解析として、内分泌療法の投与形態の選好 [5段階で4または5（経口薬を好む）、それ以外（1~3）で二値化し、後者をreferenceと定義] を従属変数とし、「経口薬のメリットとデメリット」に関する記述にそれぞれどの程度同意するかの回答を説明変数として、減増法による変数選択を用いた多変量ロジスティック回帰分析を行った。

統計解析用のソフトウェアは、エクセル統計（BellCurve for Excel）およびBellCurve秀吉Dplus（いずれもSSRI）を使用した。統計学的検定は、有意水準0.05の両側検定で行った。

## II 結果

### 1. 参加者の内訳および背景

#### 1) 患者

調査のウェブページにアクセスした3229名のうち、適格基準を満たし調査を完了した405名を解析対象とした（補足資料図1）。年齢中央値は54歳、再発またはステージIVと診断された患者は71名（17.5%）、乳癌の診断か

ら調査時までの期間（中央値）は69カ月（5.8年）であった。注射薬による乳癌治療経験がある患者は142名（35.1%）で（表1）、41名が調査時点も何らかのホルモン注射薬による治療中であった。

#### 2) 医師

調査のウェブページにアクセスした390名のうち、適格基準を満たした115名から調査回答未完了者4名および不誠実回答 [全てのリッカート尺度に同じ回答（連続して同じ番号）を選択] と判断された6名を除いた105名を解析対象とした（補足資料図1）。年齢は50歳代（39.0%）が多く、がん診療連携拠点病院等に所属する医師は66名（62.9%）、所属する主な診療科が乳腺外科または外科であった医師は94名（89.5%）であった。調査時点で診療中のHR陽性・HER2陰性の進行・再発乳癌の患者数および内分泌療法実施中の患者数（いずれも中央値）はそれぞれ10名、7名であった（表2）。医師が現在実施中の一次内分泌療法は、平均患者数が多い順にアロマターゼ阻害薬とCDK4/6阻害薬の併用療法（2.9名）、アロマターゼ阻害薬単独（1.3名）、フルベストラントとCDK4/6阻害薬との併用療法（1.2名）であった（表2）。

### 2. 内分泌療法の投与形態（注射薬と経口薬）の選好

患者・医師ともに約7割が「経口薬を好む」と回答した（図1）。注射薬の使用経験がある患者集団でも、経口薬を好む割合は52.1%、注射薬を好む割合は10.6%であり、患者全体での結果と似た傾向であった（補足資料図2）。

### 3. 経口薬のメリット・デメリットおよび経口薬選好の因子

経口薬のメリットとして、8割以上の患者が、通院・入院の負担が少ない（87.2%）、生活に自由度が大きい（85.2%）、治療を継続しやすい（84.2%）、服薬時の苦痛が少ない（81.7%）と回答した（図2-(1), A）。注射薬の使用経験がある患者集団でも、経口薬のメリットとし

表1 参加者の背景 (患者), N=405

|         |                  | n           | %    |
|---------|------------------|-------------|------|
| 性別      | 女性               | 404         | 99.8 |
|         | 男性               | 0           | 0    |
|         | その他              | 1           | 0.2  |
| 年齢 (歳)  | 中央値 (最小, 最大)     | 54 (29, 77) |      |
|         | 18~29歳           | 1           | 0.2  |
|         | 30~39歳           | 11          | 2.7  |
|         | 40~49歳           | 102         | 25.2 |
|         | 50~59歳           | 187         | 46.2 |
|         | 60~69歳           | 90          | 22.2 |
|         | 70~79歳           | 14          | 3.5  |
| 職業      | フルタイム            | 131         | 32.3 |
|         | パートタイム           | 101         | 24.9 |
|         | 自営業・フリーランス       | 26          | 6.4  |
|         | 専業主婦・主夫          | 116         | 28.6 |
|         | 無職               | 31          | 7.7  |
| 最終学歴    | 中学校卒             | 5           | 1.2  |
|         | 高等学校卒            | 90          | 22.2 |
|         | 専門学校卒/短期大学卒      | 158         | 39.0 |
|         | 大学卒              | 144         | 35.6 |
|         | 大学院卒             | 8           | 2.0  |
| 同居家族の有無 | あり               | 346         | 85.4 |
|         | なし (一人暮らし)       | 59          | 14.6 |
| 世帯年収    | 100万円未満          | 10          | 2.5  |
|         | 100万円以上400万円未満   | 98          | 24.2 |
|         | 400万円以上700万円未満   | 93          | 23.0 |
|         | 700万円以上1000万円未満  | 67          | 16.5 |
|         | 1000万円以上1500万円未満 | 43          | 10.6 |
|         | 1500万円以上2000万円未満 | 6           | 1.5  |
|         | 2000万円以上         | 6           | 1.5  |
|         | 不明・回答しない         | 82          | 20.2 |
| 居住地域    | 北海道              | 25          | 6.2  |
|         | 東北               | 25          | 6.2  |
|         | 関東               | 151         | 37.3 |
|         | 中部               | 70          | 17.3 |
|         | 近畿               | 83          | 20.5 |
|         | 中国               | 12          | 3.0  |
|         | 四国               | 12          | 3.0  |
|         | 九州・沖縄            | 27          | 6.7  |

(表つづく)

(表のつづき)

|   |                 | n             | %    |
|---|-----------------|---------------|------|
| 閉経の有無<br>(n=404)  | 閉経している          | 291           | 72.0 |
|   | 閉経していない         | 93            | 23.0 |
|   | 回答しない           | 20            | 5.0  |
| 再発の経験   | ある              | 58            | 14.3 |
|   | ない              | 347           | 85.7 |
| 調査時の乳癌のステージ<br>(再発なしの参加者)<br>(n=347)                      | ステージ0           | 18            | 5.2  |
|   | ステージI           | 158           | 45.5 |
|   | ステージII          | 120           | 34.6 |
|   | ステージIII         | 24            | 6.9  |
|   | ステージIV          | 13            | 3.7  |
|   | 不明              | 14            | 4.0  |
| 診断から調査時までの<br>期間 (カ月)                                     | 平均値±標準偏差        | 88.9±71.3     |      |
|   | 中央値 (最小, 最大)    | 69 (4, 369)   |      |
| 再発時期から調査時までの<br>期間 (カ月) (n=58)                            | 平均値±標準偏差        | 56.0±57.7     |      |
|   | 中央値 (最小, 最大)    | 30.5 (2, 211) |      |
| 治療を受けている<br>主な医療機関  | がんセンター          | 39            | 9.6  |
|   | 大学病院            | 78            | 19.3 |
|   | 上記以外の国公立・公的病院   | 99            | 24.4 |
|   | 上記以外の一般病院       | 101           | 24.9 |
|   | 医院・クリニック        | 78            | 19.3 |
|   | その他             | 10            | 2.5  |
| 治療を受けている診療科   | 乳腺外科 (乳腺科)      | 351           | 86.7 |
|   | 外科 (一般外科や消化器外科) | 31            | 7.7  |
|   | 腫瘍内科・化学療法科      | 9             | 2.2  |
|   | 内科 (一般内科など)     | 3             | 0.7  |
|   | その他             | 11            | 2.7  |
| 今までに受けたことがある<br>治療<br>(現在は受けていない) <sup>a</sup><br>(n=392) | 手術              | 383           | 97.7 |
|   | 放射線療法           | 260           | 66.3 |
|   | 薬物療法            | 145           | 37.0 |
|   | その他 (経過観察を含む)   | 40            | 10.2 |
| 現在受けている治療 <sup>a</sup>                                    | 手術              | 11            | 2.7  |
|   | 放射線療法           | 6             | 1.5  |
|   | 薬物療法            | 260           | 64.2 |
|   | その他 (経過観察を含む)   | 259           | 64.0 |

(表つづく)

〔表1 参加者の背景（患者），N=405のつづき〕

|                                  |              | n   | %    |
|----------------------------------|--------------|-----|------|
| 通院頻度                             | 1カ月に2回以上     | 23  | 5.7  |
|                                  | 1カ月に1回       | 43  | 10.6 |
|                                  | 2カ月に1回       | 18  | 4.4  |
|                                  | 3カ月に1回       | 180 | 44.4 |
|                                  | 半年に1回        | 55  | 13.6 |
|                                  | 半年に1回より少ない頻度 | 86  | 21.2 |
| 注射薬による治療経験の有無                    | あり           | 142 | 35.1 |
|                                  | なし           | 263 | 64.9 |
| ECOGパフォーマンスステータススコア <sup>b</sup> | 0            | 311 | 76.8 |
|                                  | 1            | 91  | 22.5 |
|                                  | 2            | 2   | 0.5  |
|                                  | 3            | 1   | 0.2  |
|                                  | 4            | 0   | 0    |

略号：ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

<sup>a</sup>：複数回答可，<sup>b</sup>：Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータス<sup>17)</sup>を用いて，患者の日常生活などをどの程度できるかという全身状態を自己評価した。スコアは0～4で，スコアが高いほど全身状態が悪いことを示す。(0. まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。1. 肉体的に激しい活動は制限されるが，歩行可能で，軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事，事務作業。2. 歩行可能で，自分の身の回りのことは全て可能だが，作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。3. 限られた身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。4. 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。)

て，通院・入院の負担が少ない(83.1%)，生活に自由度が大きい(79.6%)，および治療を継続しやすい(79.6%)と回答した割合が高かった〔補足資料図3-(1)〕。また，7割以上の医師が，患者の通院・入院の負担が少ない(74.3%)，患者の生活に自由度が大きい(72.4%)，病院スタッフの負担が少ない(71.4%)，経口薬は病院設備のキャパシティに影響されない(70.5%)と回答した〔図2-(1)，B〕。

経口薬のデメリットとして，患者は，副作用が出た時の対処(51.1%)，他の薬との飲み合わせ(49.6%)，および飲み忘れ(43.2%)が心配であると回答した〔図2-(2)，A〕。注射薬の使用経験がある患者集団でも，経口薬のデメリットとして，副作用が出た時の対処(47.2%)，飲み忘れ(47.2%)，および他の薬

との飲み合わせ(45.8%)が心配であると回答した割合が高く，患者全体の結果と同様の傾向であった〔補足資料図3-(2)〕。医師は，飲み忘れ(58.1%)，他の薬剤との飲み間違い(54.3%)や量の飲み間違い(48.6%)に懸念があると回答した〔図2-(2)，B〕。

投与形態の選好を従属変数とした回帰分析の結果，患者では「注射薬より副作用の心配が少ない」〔オッズ比(95%信頼区間)：1.88(1.35, 2.62)，以下同様〕および「服薬時の苦痛が少ない」〔1.42(1.04, 1.93)〕が，医師では「患者の通院・入院の負担が少ない」〔2.08(1.03, 4.21)〕が，経口薬を好むことに関連していた(図3-A, B)。一方，患者では，「注射薬より効果が期待できない」〔0.55(0.39, 0.79)〕が経口薬を好まないことに関連していた(図3-A)。

表2 参加者の背景 (医師), N=105

|   |                        | n           | %    |
|---|------------------------|-------------|------|
| 年齢  | 20～29歳                 | 3           | 2.9  |
|   | 30～39歳                 | 13          | 12.4 |
|   | 40～49歳                 | 24          | 22.9 |
|   | 50～59歳                 | 41          | 39.0 |
|   | 60～69歳                 | 23          | 21.9 |
|   | 70歳以上                  | 1           | 1.0  |
| 所属する主な医療機関の種類   | がんセンター                 | 5           | 4.8  |
|   | 大学病院                   | 16          | 15.2 |
|   | 上記以外の国公立・公的病院          | 39          | 37.1 |
|   | 上記以外の一般病院              | 44          | 41.9 |
|   | 診療所・開業医                | 1           | 1.0  |
| 病床数   | 0床                     | 1           | 1.0  |
|   | 1～19床                  | 0           | 0    |
|   | 20～99床                 | 5           | 4.8  |
|   | 100～199床               | 22          | 21.0 |
|   | 200～499床               | 35          | 33.3 |
|   | 500床以上                 | 42          | 40.0 |
| がん診療連携拠点病院等の該当有無  | がん診療連携拠点病院等である         | 66          | 62.9 |
| 所属する主な診療科   | 乳腺外科 (乳腺科)             | 52          | 49.5 |
|   | 外科 (一般外科や消化器外科)        | 42          | 40.0 |
|   | 腫瘍内科・化学療法科             | 11          | 10.5 |
| 日本乳癌学会の認定医, 乳腺専門医・指導医   | 認定医 <sup>a</sup>       | 48          | 45.7 |
|   | 乳腺専門医・指導医 <sup>a</sup> | 45          | 42.9 |
|   | 上記のいずれでもない             | 33          | 31.4 |
| 医師一人あたりが調査時点で診療している<br>HR陽性・HER2陰性進行・再発乳癌の患者数 (名), 中央値 (最小, 最大) | 診療中の患者数                | 10 (2, 240) |      |
|   | 内分泌療法実施中の患者数           | 7 (2, 150)  |      |
| 一次内分泌療法の内訳, 平均患者数 (名)   | アロマターゼ阻害薬+CDK4/6阻害薬    | 2.9         |      |
|   | アロマターゼ阻害薬単独            | 1.3         |      |
|   | フルベストラント+CDK4/6阻害薬     | 1.2         |      |
|   | タモキシフェン/トレミフェン単独       | 1.0         |      |
|   | フルベストラント単独             | 0.9         |      |
|   | エキセメスタン+エベロリムス         | 0.1         |      |
|   | その他                    | 0.0         |      |

略号：CDK = cyclin-dependent kinase, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, HR = hormone receptor

<sup>a</sup>：複数回答可

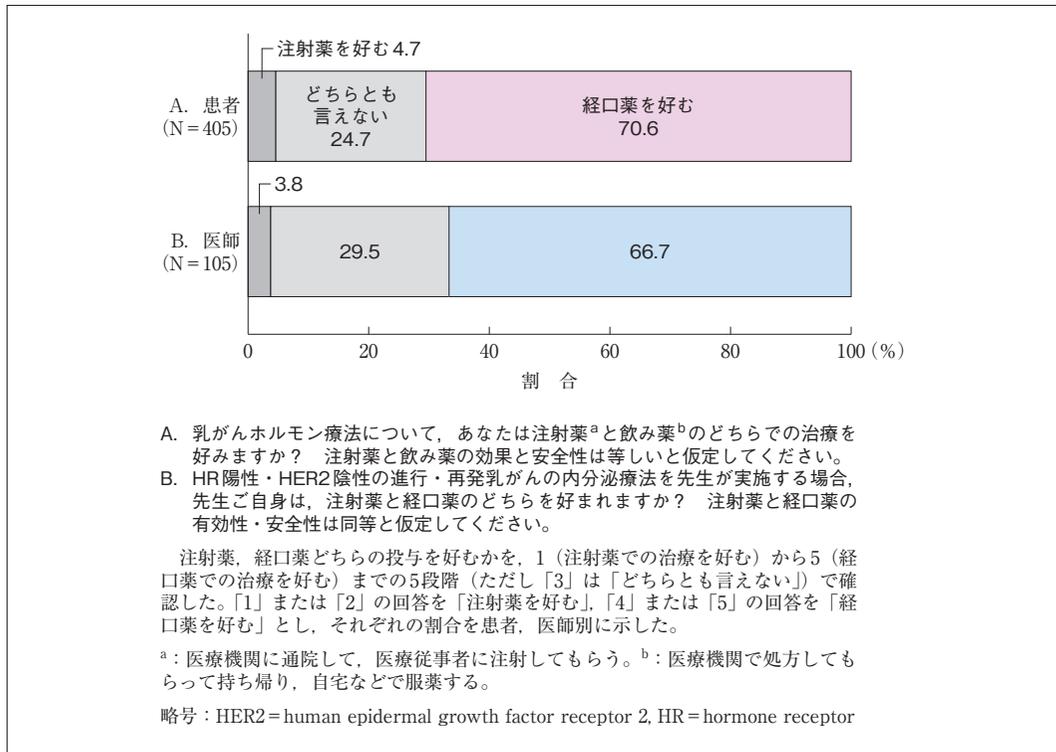


図1 内分泌療法での治療薬投与形態（注射薬 vs. 経口薬）の選好

#### 4. 医師の一次内分泌療法選択時の実態

医師が一次内分泌療法を選択する際に影響する患者特性は、患者のQOLの状態（82.9%）、次いで患者のパフォーマンスステータス（79.0%）、病勢進行の速さ（77.1%）であった（図4）。医師が一次内分泌療法選択時に最も重視する治療薬の特性は、全生存期間（overall survival, OS）の延長効果（44.8%）を挙げた医師が多く、次いで奏効率（19.0%）、無増悪生存期間（progression-free survival, PFS）の延長効果（12.4%）であった（図5）。医師が治療選択時に最も重視する治療薬の特性を、治療選択時に影響する患者特性ごとに解析した結果、医師は、QOLの状態が不良の患者に対してはQOLの保持・向上効果（29.4%）およびOSの延長効果（25.0%）を、パフォーマンスステータスが2以上の患者に対してはQOLの保持・向上効果（28.4%）を、病勢進行が速

い患者に対してはOSの延長効果（36.6%）および奏効率（32.4%）を重視していた（図5）。

医師が一次内分泌療法を選択する際、単独または併用療法〔内分泌療法+分子標的薬（CDK4/6阻害薬など）〕のどちらの治療を使用することが多いかを患者特性ごとに確認したところ、年齢が75歳以上、パフォーマンスステータスが2以上、QOLの状態が不良、患者の経済状態が悪い、患者の頻繁な通院に困難がある集団で単独を選ぶ割合の方が高かった（補足資料図4）。これら以外の患者特性では併用を選ぶ割合の方が高く、特に病勢進行の速い集団では顕著であった（補足資料図4）。

#### 5. 二次内分泌療法選択時に影響する患者特性および二次内分泌療法の治療実態

医師が、二次内分泌療法を選択する際に影響を与える患者特性は、一次内分泌療法に関連したもの〔種類（27.6%）、治療終了の理由

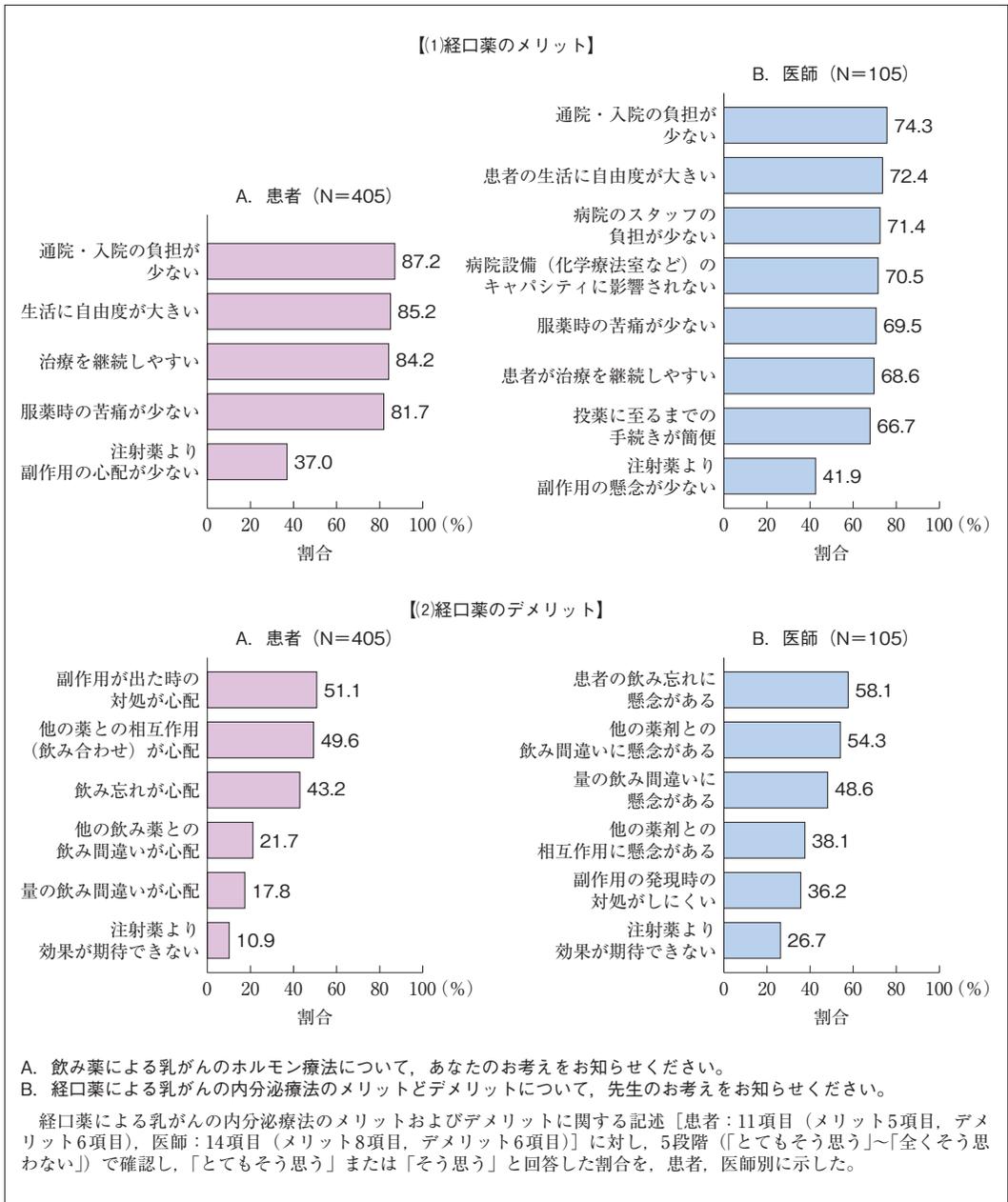


図2 経口薬のメリットとデメリットに関する認識

(10.5%)，治療終了からの経過期間 (7.6%)，次いで患者の状態 [パフォーマンスステータス (10.5%)，QOLの状態 (7.6%)]，病勢進行の速さ (13.3%)であった (補足資料図5)。一次内分泌療法でアロマターゼ阻害薬を単独，

併用いずれの場合も，二次療法でフルベストラントが多く使用されていた (補足資料図6)。

### 6. 医師が一次内分泌療法で使用する新薬に求める内容

医師が新薬に求める内容についての11の

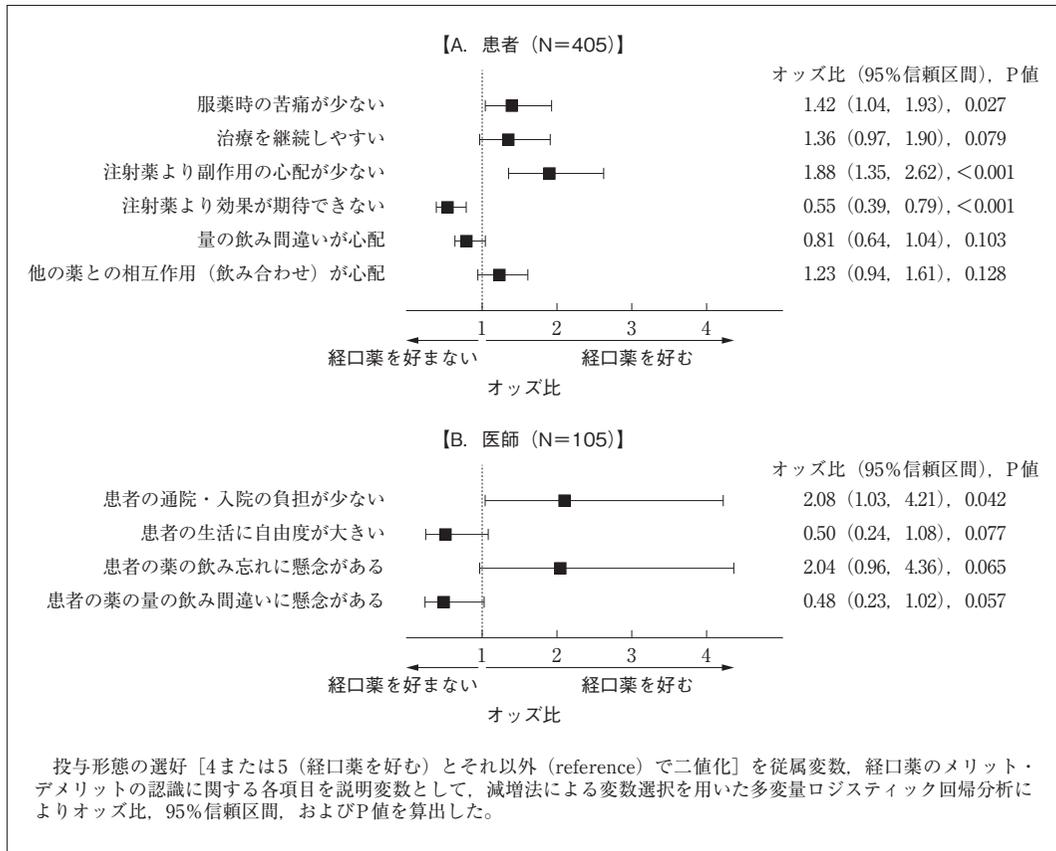


図3 経口薬選好に影響する因子

記述の中で最上位として望んでいる項目は, OSの延長効果 (46.7%), 次いで奏効率の向上 (15.2%), PFSの延長効果 (14.3%) であった (図6)。

### III 考察

本稿は, 日本のHR陽性・HER2陰性乳癌患者と乳癌患者を診療する医師の, 両視点から, 内分泌療法の投与形態の選好, 選好に与える因子をまとめた日本国内で初の報告である。患者・医師ともに注射薬よりも経口薬を好むと回答した割合が高く, 投与形態の選好に係っていた因子は, 患者では治療薬使用時の苦痛および有害事象への懸念, 医師では患者

の通院・入院への負担であった。医師は医療リソースへの負担も重視していた。また, 医師が一次内分泌療法の治療を選択する際, 医師は患者の全身状態を考慮し, その状態に応じて, 治療薬の有効性あるいはQOLの保持・向上効果を重視していた。

患者・医師いずれの調査でも, 注射薬よりも経口薬を好むと回答した割合が高かった。経口薬のメリットとして患者は, 「通院・入院の負担が少ない」や「生活に自由度が大きい」を挙げていた [図2-(1), A]。また, 「通院・入院の負担が大きい」, 「生活に自由度が少ない」など, 注射薬のデメリットから経口薬をぜひ選びたい, 経口薬の方がよいと回答した患者は9割を超えていた (補足資料図7)。医

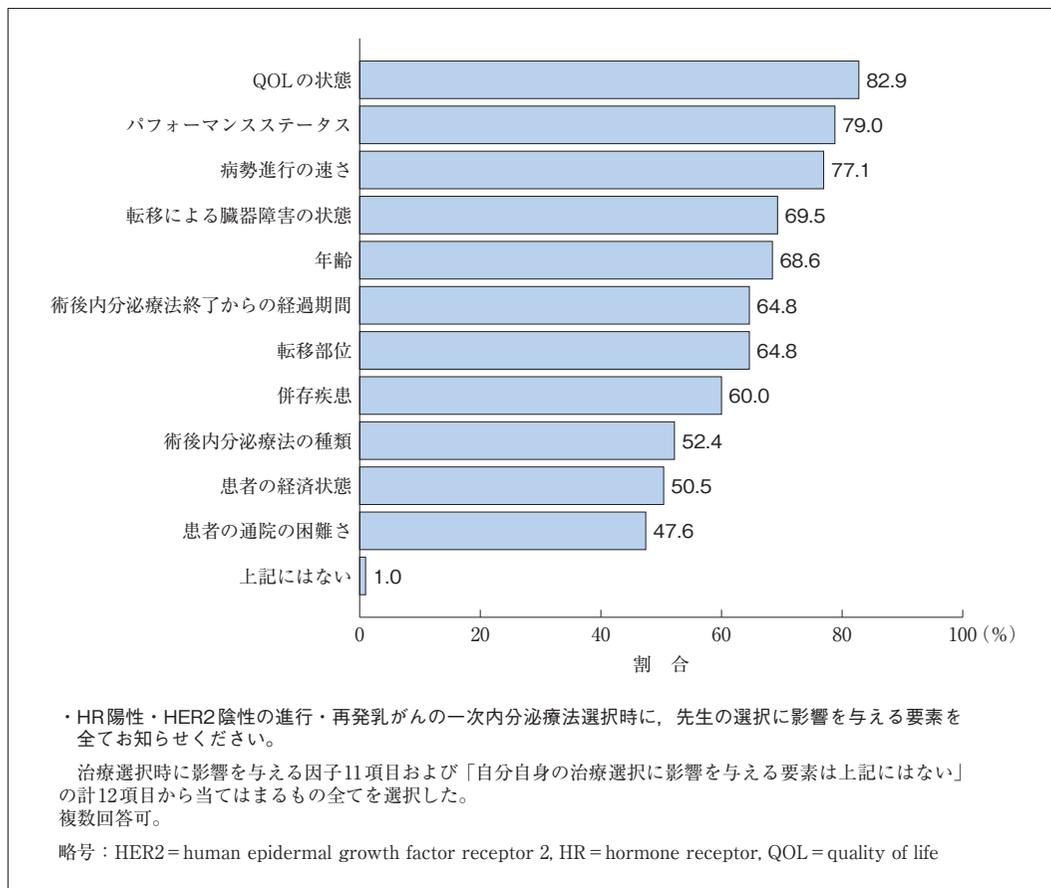


図4 一次内分泌療法選択時に影響する患者特性 (医師, N = 105)

師は、患者が考えているメリットに加えて、「病院スタッフの負担」、「病院設備のキャパシティ」も上位に挙げており、医師は患者の負担軽減を重視しつつ、医療リソースへの負担も考慮して治療方法を判断していることが示唆された。癌を有する患者を対象にした海外の報告では、本研究結果と同様、患者は注射薬よりも経口薬での治療を好み、治療薬の投与形態の選好には、患者の利便性、自宅での治療可能性、ならびに副作用が影響していた<sup>14)15)</sup>。さらに、癌治療のために費やす時間(通院、待ち時間、院内での処置に要する時間)が割られるtime toxicity<sup>16)</sup>も、注射薬よりも経口薬を好むことに影響していると考え

られた。

回帰分析の結果から、患者が経口薬を好む要因として、経口薬は注射薬より副作用に対する心配が少ないとの認識が挙げられた。実際、必ずしも経口薬の有害事象の頻度が注射薬よりも少ないわけではないが、患者は、注射薬特有の有害事象として一般的な注射部位反応を懸念している可能性があり、各治療法への正しい理解が重要であると考えられる。これまでの研究で、注射部位の皮膚が固くなる「硬結」のために他の治療への変更が必要となることや、同一部位に連続して注射しないといった工夫だけでは硬結予防は十分でないこと、ケアもほぼ実施されていないことが

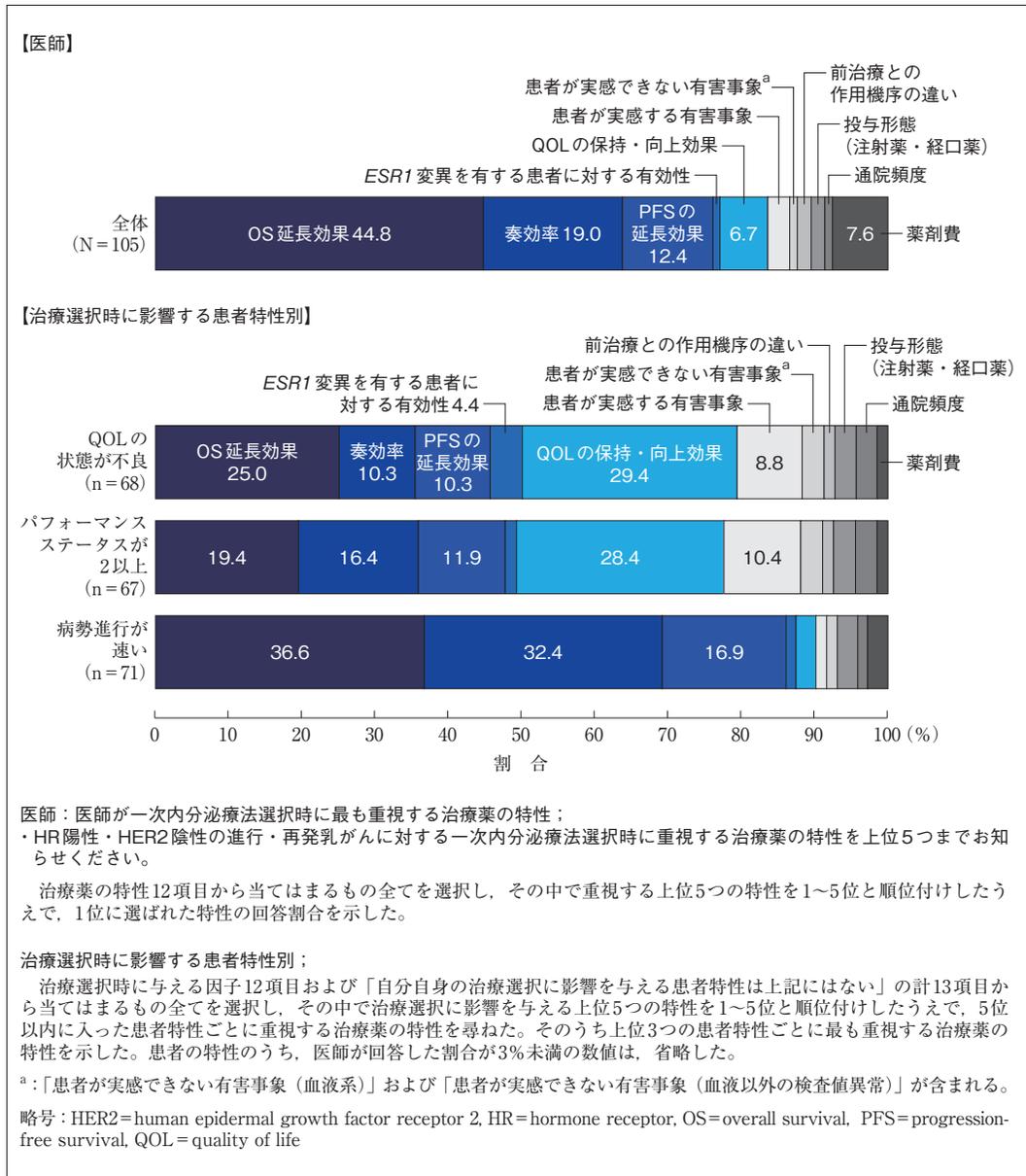


図5 一次内分泌療法選択時に最も重視する治療薬の特性  
 [全体 (医師, N=105) および治療選択時に影響する患者特性別]

報告されていることから<sup>12)</sup>、注射部位反応の程度が強い場合、衣服の選択を含め日常生活への不便さや心身のストレスが増すと考えられる。患者のライフスタイルや状態に応じ患者がどのような治療を希望するかを確認し、

注射薬特有の有害事象への懸念が払拭できない場合には経口薬を選択することで、身体的・精神的負担を軽減する可能性があると考えられる。

また、経口薬のデメリット、経口薬を好まな

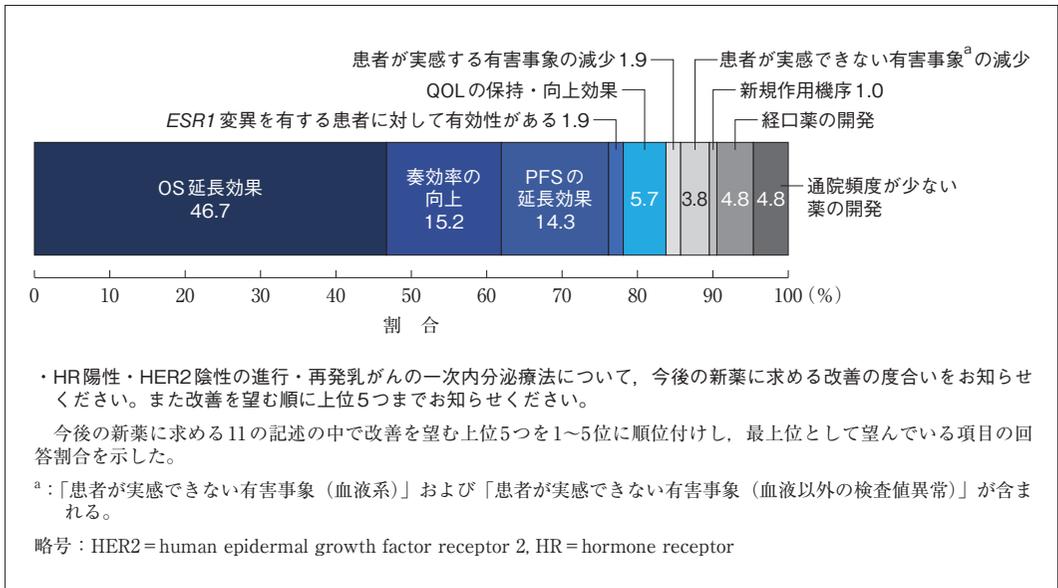


図6 一次内分泌療法で使用する新薬に求める内容（医師、N=105）

い要因として「注射薬より効果が期待できない」との回答が多くみられた〔図2-(2), 図3-A〕。本調査に参加した患者は、必ずしも経口薬、注射薬、どちらも経験した上で投与形態の嗜好を回答しているわけではなく、一般的なアンコンシャスバイアスを反映している可能性がある。本稿筆者の患者としての経験に基づく、乳癌の治療について、「注射薬は効果が高く、経口薬は効果が低くて副作用がマイルドである」という先入観を持っている患者が多く、この傾向は約20年前から現在まで変わっていない。医師に経口薬での治療を提示された場合、注射薬の方が効果が高いという先入観から不安を覚える傾向があり、特に再発した患者やその家族にはその傾向が強いと思われる。約4割の医師が注射薬は経口薬よりも効果が期待できると回答していたこと（補足資料図8）も考慮すると、まず、医師（医療者）が注射薬、経口薬それぞれの有効性および安全性のデータを正しく理解し、その上で、患者に正確な情報を提供し、内分泌療法の薬剤選択を行う必要が示唆された。

本研究の医師調査では、一次内分泌療法を選択する際、医師は治療薬の有効性だけでなく患者のQOLおよびパフォーマンスステータスも考慮していることが示された。患者のQOLが不良もしくはパフォーマンスステータスが2以上の場合、治療選択時にQOLの保持・向上効果を最重視し、内分泌療法単独を選択していた。一方、二次内分泌療法の選択時に最も考慮している因子は、一次内分泌療法の種類（27.6%）で、次いで病勢進行の速さ（13.3%）、一次内分泌療法の終了理由（10.5%）であった。これは、乳癌診療ガイドラインで転移・再発乳癌の治療選択時に考慮することとして推奨されている因子のうち、腫瘍の個別性（腫瘍の生物学的特性、転移臓器とその広がり、再発までの期間、術前・術後薬物療法の種類、癌による症状の有無など）<sup>5)</sup>と一致していた。本調査で示された患者の嗜好や希望も踏まえると、医師が内分泌療法を選択する際には、医学的観点に加え、患者の状態の確認、治療方法の情報提供、および治療薬を選択した理由を患者にわかりやすく伝える

ことが重要であると考え。現在、実臨床下で様々な投与形態の内分泌療法が使用されている中でも、医師が、治療薬の有効性の向上、患者のQOLの保持・向上に加え、経口薬の開発、通院頻度が少ない薬の開発を望んでおり(図6)、今後の新薬開発の重要な参考になると考える。

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目に、本調査で、60~70歳代の患者の割合が25.7%と乳癌の罹患数のピークの1つである65~74歳<sup>1)</sup>の参加者が少なかった。これは、調査対象とした患者パネルに高齢層の登録が少なかったことが考えられる。一方で、20~40歳代が28.1%、50歳代が46.2%と、働き世代でもある罹患年齢の若い乳癌の患者の結果を反映できていると考えられる。2つ目に、本調査では、一般的な乳癌患者より疾患や治療に対する意識が高い患者が多く含まれている可能性が高い。患者の診断からの期間は中央値で5.8年、再発から2.5年であり、治療の効果があつた患者も多く含まれると考えられる。また、初回診断からの調査時までには病気や治療に関して勉強している可能性もある。3つ目に、本調査の対象となった患者集団には、注射薬の使用経験がある患者(n=142)および使用経験がない患者(n=263)の両方が含まれていた。注射薬の使用経験がない患者の回答は、注射薬の経験に基づくものではないものの、患者が抱えている注射薬・経口薬に対するイメージを把握できたことにも臨床的意義があると考え。4つ目に、本調査では、調査対象の医師および患者は別々に募集しており、互いの対応関係はない。患者や医師の背景情報、診断や治療の内容は、全て参加者の自己申告に基づいており、必ずしも記録に基づく回答ではないことから、想起バイアスの可能性がある。5つ目に、内分泌療法の方針を決定する際、医師の経験が治療選択に影響する可能性があるが、参加医師の内分泌療法実施経験年数の情報は得られなかったため、経験年数に

よる治療選択の違いは確認できなかった。本調査では、28万人以上(調査計画時)の医師が登録されている医療従事者専用サイトである「m3.com」の会員医師を対象としたため、乳癌診療の専門家のみではなく、実臨床に携わる医師が広く含まれている点も考慮に入れて結果を解釈する必要がある。

本研究結果より、HR陽性・HER2陰性乳癌の内分泌療法で、患者・医師ともに注射薬よりも経口薬を好むことが明らかとなり、医師が内分泌療法を選択する際には、患者の状態や希望、患者への負担を考慮する必要性があることが示唆された。また、本研究には患者が研究メンバーとして参画したことにより、患者の立場からの考察を加えることができた。本研究での知見が、医師が内分泌療法選択時に考慮すべき点や、現在の内分泌療法でのアンメットニーズに関する乳癌患者および医師の治療方針決定のためのアンメットニーズ解決の一助になることを願う。

#### <謝辞>

本研究にご協力いただいた患者・医師の皆様へ感謝の意を表す。また、本稿のpublication managementおよび編集のサポートをいただいた日本イーライリリー株式会社の吉川愛季氏に感謝の意を表す。

本研究は、日本イーライリリー株式会社からの資金提供のもと実施された。本研究でのデータの取得および解析は、日本イーライリリー株式会社から業務を受託した株式会社社会情報サービスが実施した。本稿の作成には日本イーライリリー株式会社が関与し、投稿に関する費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。本稿のライティング・投稿サポートには、Good Publication Practiceを遵守の上、ProScribe株式会社(Envision Pharma Group)の菊池有利子氏および海老名寛子氏が関与した。

### 利益相反

坂東裕子は、協和キリン株式会社および中外製薬株式会社から講演料を、日本イーライリリー株式会社から原稿料を受領している。飯田真由美、谷澤欣則、大佐賀 智、および川口 耕は日本イーライリリー株式会社の社員で、Eli Lilly and Companyの株を保有している。三浦萌実は、株式会社社会情報サービスの社員である。中川 圭は、エーザイ株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、サノフィ株式会社、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、中外製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、およびブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社から講演料を、ギリアド・サイエンシズ株式会社、日本イーライリリー株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社から旅費・宿泊費を、日本イーライリリー株式会社から資材監修業務委託として謝礼を受領している。また、中川 圭の所属する「認定NPO法人乳がん患者友の会きらら」は、アストラゼネカ株式会社、欧州製薬団体連合会、ギリアド・サイエンシズ株式会社、サノフィ株式会社、中外製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、日本化薬株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、ファイザー株式会社、マルホ株式会社、およびMSD株式会社から活動に対する寄付を、ギリアド・サイエンシズ株式会社、中外製薬株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、およびファイザー株式会社から業務委託に対する謝金を受領している。徳永えり子は、アストラゼネカ株式会社、第一三共株式会社、中外製薬株式会社、および日本イーライリリー株式会社から講演料を受領している。

### 参 考 文 献

- 1) 国立がん研究センター. がん情報サービス がん種別統計情報 (乳房).  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/cancer/14\\_breast.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html) (2023年11月20日閲覧).
- 2) National Cancer Institute, National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program-Cancer Stat Facts : Female Breast Cancer Subtypes.

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> [Accessed 20 Nove 2023].

- 3) Wu X, Baig A, Kasymjanova G, et al. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus*. 2016 ; 8 : e924.
- 4) Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years : enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 ; 16 : 296-311.
- 5) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン2022年版.  
[https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/y\\_index/](https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/y_index/) (2023年11月20日閲覧).
- 6) Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3) : final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 ; 17 : 425-439.
- 7) Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2 : Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR + / HER2 - Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 ; 35 : 2875-2884.
- 8) Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 ; 375 : 1925-1936.
- 9) Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3 : Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 ; 35 : 3638-3646.
- 10) Ohno S, Rai Y, Iwata H, et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer : results from a double-blind, phase II

- comparative study (FINDER1). *Ann Oncol.* 2010 ; **21** : 2342-2347.
- 11) Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 ; **28** : 4594-4600.
- 12) 原 好恵, 篠崎恵美子. 油性注射剤における筋肉内注射技術と硬結発生の実態に関する調査. 日本看護技術学会誌 2017 ; **16** : 51-60.
- 13) 北村正樹. 薬剤の剤形と投与経路. 耳鼻咽喉科展望 2002 ; **45** : 381-384.
- 14) Eek D, Krohe M, Mazar I, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer : a review of the literature. *Patient Preference Adherence.* 2016 ; **10** : 1609-1621.
- 15) Ciruelos EM, Díaz MN, Isla MD, et al. Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019 ; **28** : e13164.
- 16) Gupta A, Eisenhauer EA, Booth CM. The Time Toxicity of Cancer Treatment. *J Clin Oncol.* 2022 ; **40** : 1611-1615.
- 17) Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0. Publish Date April 30, 1999. [https://jcog.jp/assets/ctcv20\\_4-30-992.pdf](https://jcog.jp/assets/ctcv20_4-30-992.pdf) (2023年11月29日閲覧).

### **Patient and Physician Survey for Treatment Preference and Unmet Needs in Endocrine Therapy for Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer**

Hiroko Bando<sup>1</sup>, Mayumi Iida<sup>2</sup>, Yoshinori Tanizawa<sup>2</sup>, Satoshi Osaga<sup>2</sup>, Moemi Miura<sup>3</sup>,  
Kei Nakagawa<sup>4</sup>, Tsutomu Kawaguchi<sup>2</sup> and Eriko Tokunaga<sup>5</sup>

1 : *Department of Breast-Thyroid-Endocrine Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan*

2 : *Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan*

3 : *Social Survey Research Information Co., Ltd., Tokyo, Japan*

4 : *Patient author, Approved Specified Nonprofit Corporation Breast Cancer Support Group Kirara, Hiroshima, Japan*

5 : *Department of Breast Oncology, NHO Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan*

Corresponding author : Yoshinori Tanizawa  
Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.  
5-1-28, Isogami-dori, Chuo-ku, Kobe 651-0086, Japan  
Tel : +81-78-242-9624 E-mail : tanizawa\_yoshinori@lilly.com

#### **Abstract**

**Objective :** To clarify the preferences and unmet needs of patients and physicians in administration routes, actual treatment selection by physicians, and factors that influence treatment selection in endocrine therapy for breast cancer.

**Methods :** An online survey was conducted (January-February 2023) in patients with hormone receptor (HR)-positive and human epidermal growth factor receptor 2

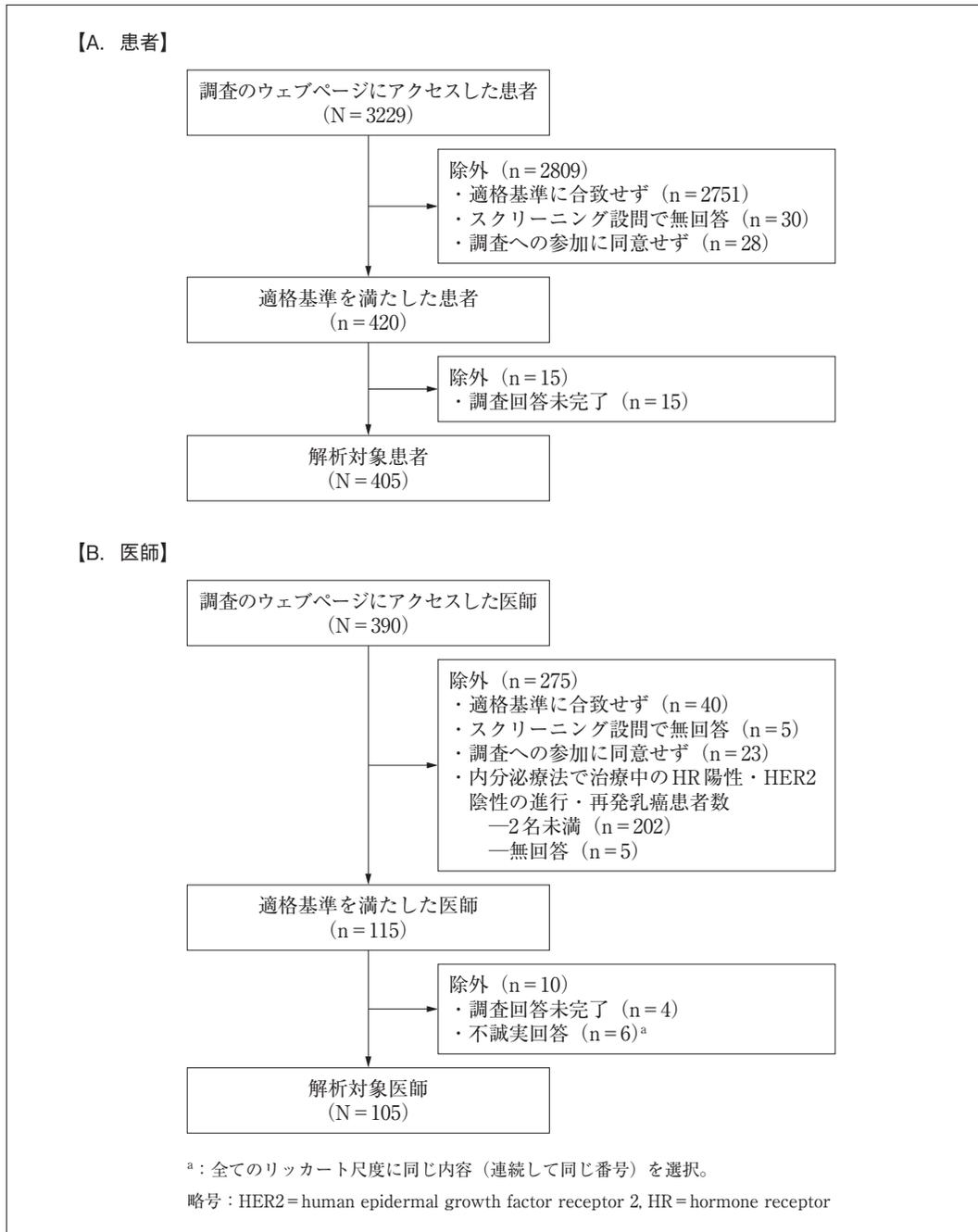
(HER2)-negative breast cancers and physicians treating patients with breast cancer. The physicians and patients were recruited separately.

**Results :** The study included 405 patients and 105 physicians, and approximately 70% of both groups answered that they preferred oral drugs. Patients were concerned about pain and adverse events during use of treatment drugs, and as for the physicians, their concerns about patient burdens were influenced by their preference of administration routes, and they also viewed the impact on medical resources to be important. At the time of treatment selection, the physicians generally focused on the efficacy of treatment drugs, they also focused on quality of life (QOL) maintenance and improvement, depending on the patients condition.

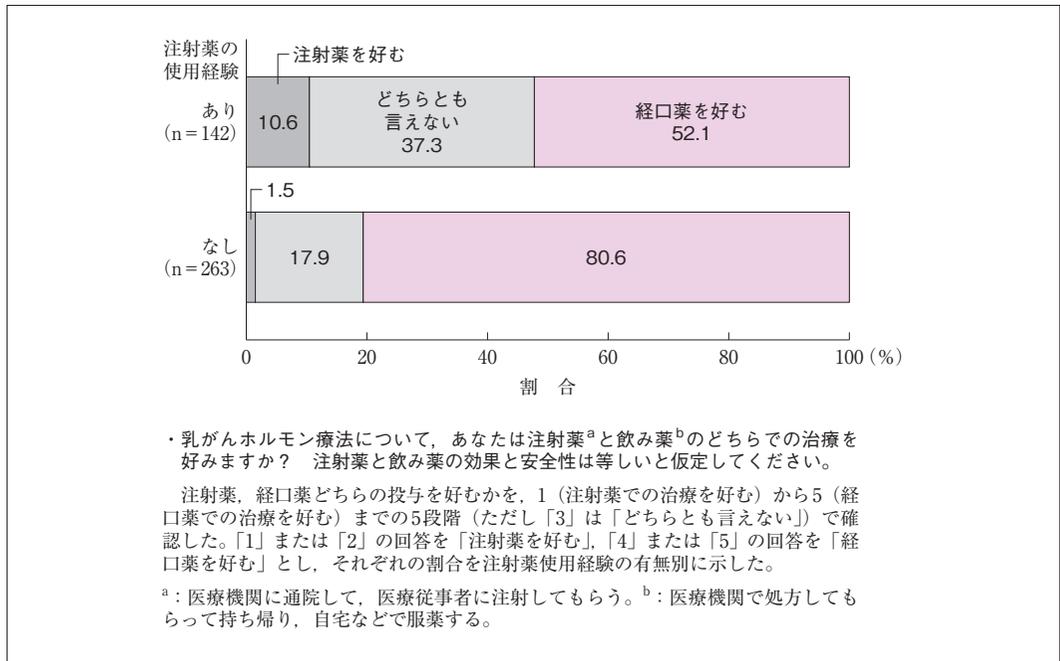
**Conclusion :** The study showed that when selecting endocrine therapy for HR-positive and HER2-negative breast cancers, incorporating a patient's condition and preferences for an administration route was necessary. Development of drugs that can not only improve efficacy and safety, but that can also maintain and improve patients' QOL and reduce the burden of patients and medical resources is desirable (**Figure** : Plain language summary of the survey).

---

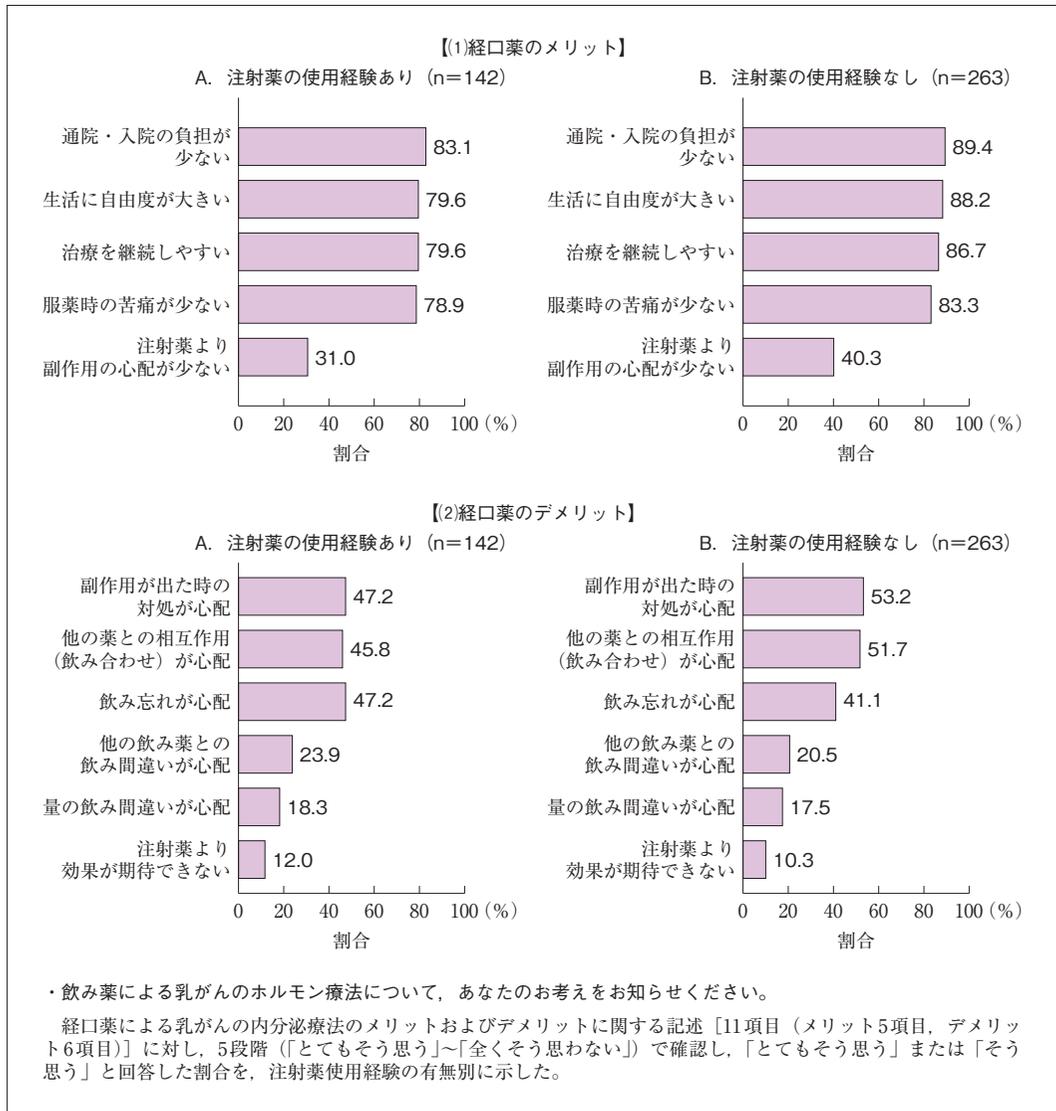
Key words : drug administration routes, breast cancer, treatment selection,  
treatment preference, endocrine therapy



補足資料図1 参加者の内訳

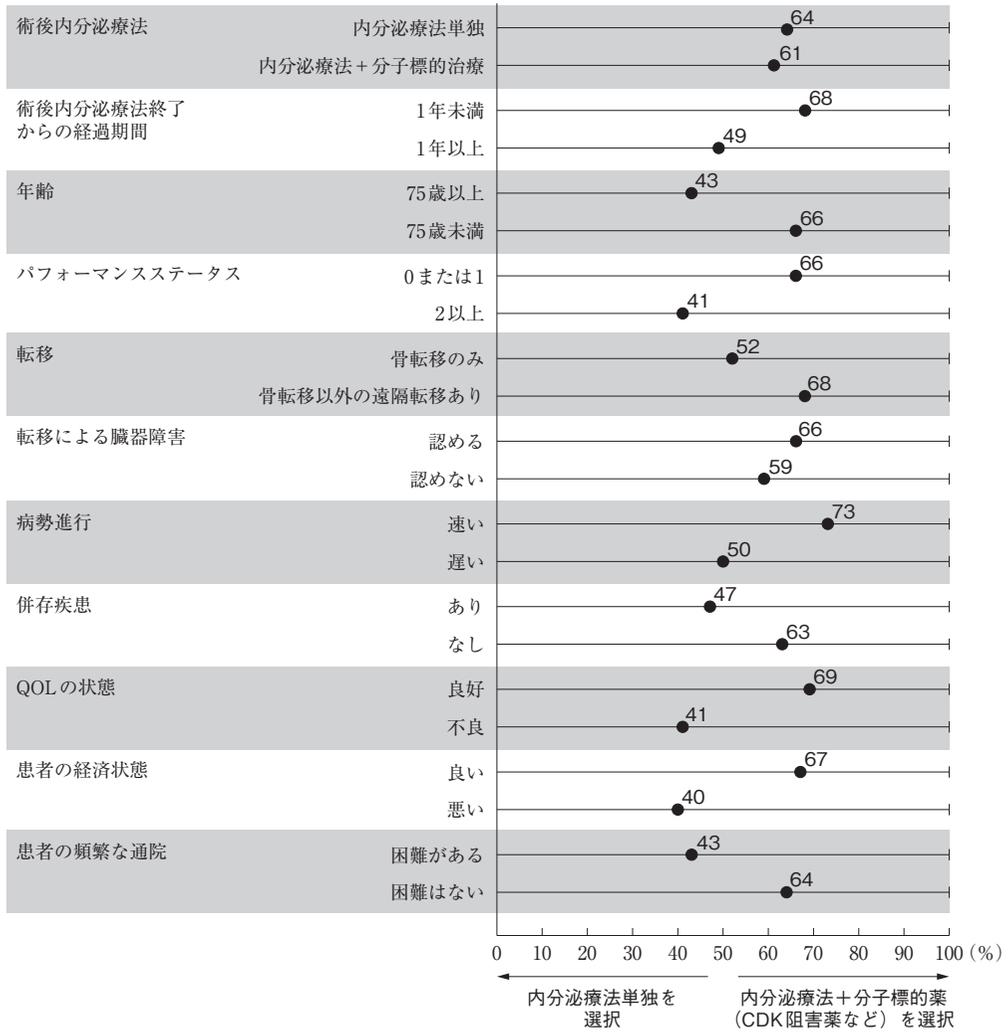


**補足資料図2** 内分泌療法での治療薬投与形態（注射薬 vs. 経口薬）の選好  
 [注射薬使用経験の有無別（患者、N=405）]



補足資料図3 経口薬のメリットとデメリットに関する認識 [注射薬使用経験の有無別 (患者, N=405)]

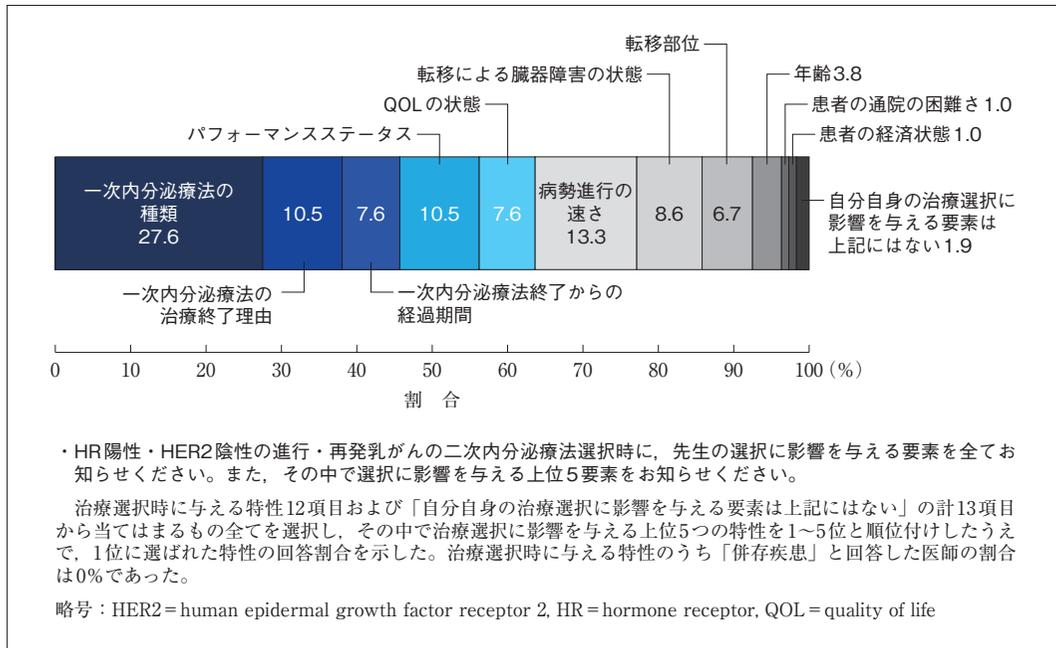
・HR陽性・HER2陰性の進行・再発乳がんの一次内分泌療法選択時に、下記のような患者さんに対してどちらの治療を使用する事が多いかの割合を、スライダーを動かしてお知らせください。各患者タイプ別にお知らせください。



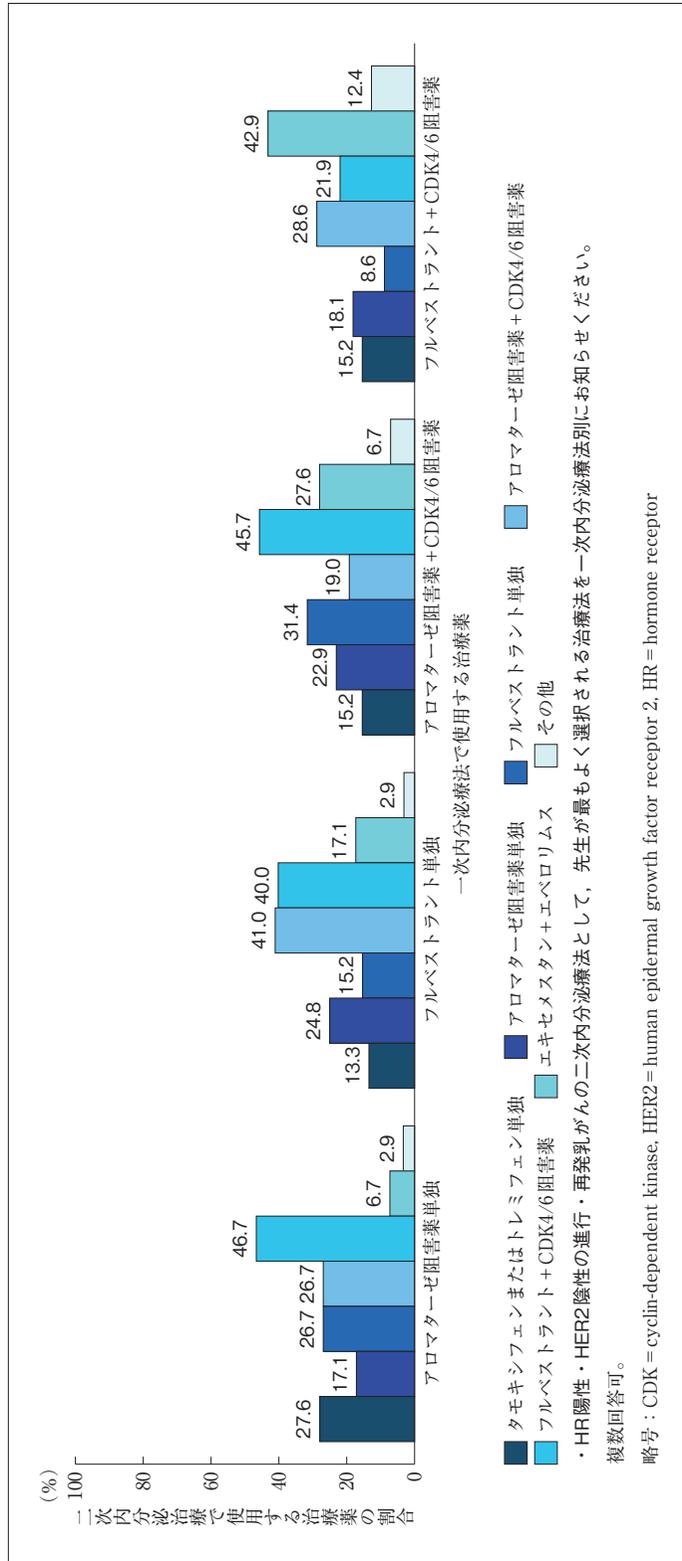
患者の特性 (22特性) の記述に対し、それぞれ一次内分泌療法として「内分泌療法単独」、「内分泌療法+分子標的薬」のどちらを使用することが多いかの割合を示した。数値は医師105名による回答の中央値を示す。

略号：CDK=cyclin-dependent kinase, HER2=human epidermal growth factor receptor 2, HR=hormone receptor, QOL=quality of life

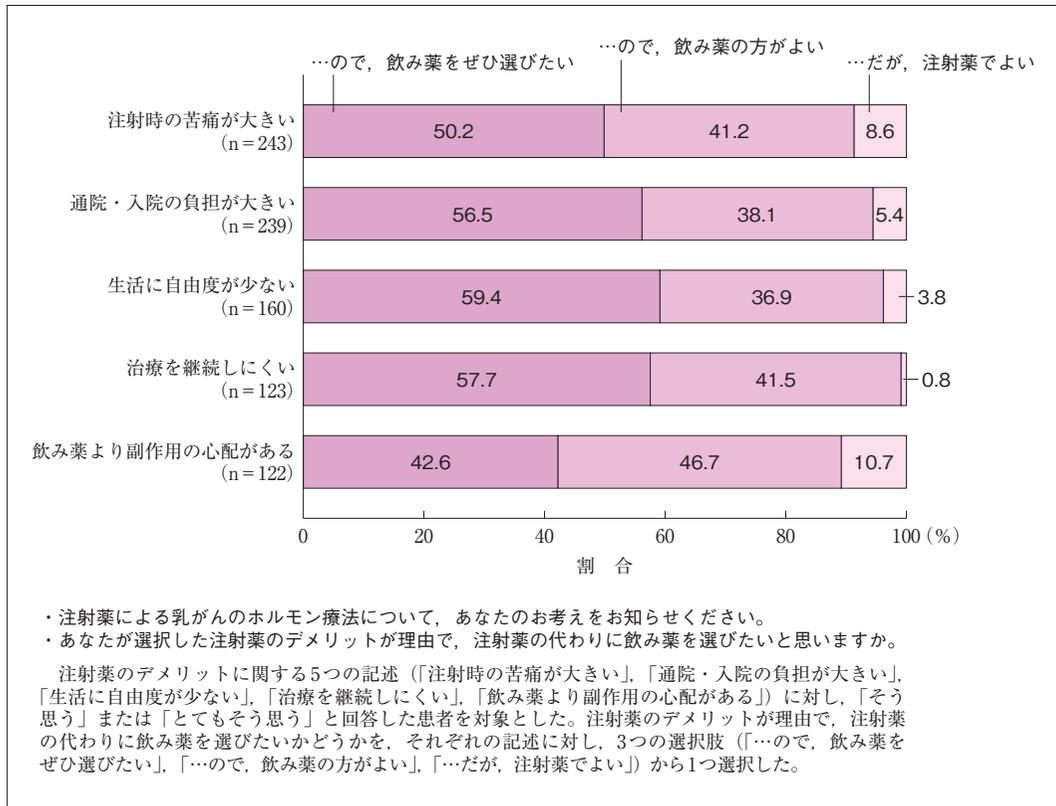
補足資料図4 一次内分泌療法での単独または併用療法の選択状況 (医師, N=105)



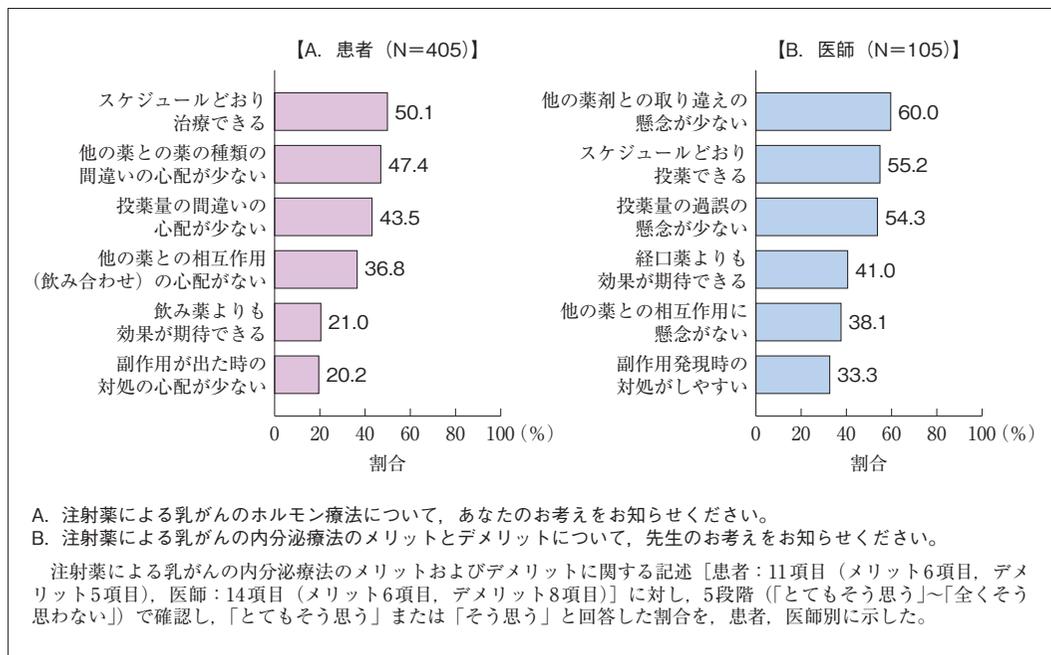
補足資料図5 二次内分泌療法選択時に最も影響を与える患者の特性 (医師, N=105)



補足資料図6 一次内分泌療法別の二次内分泌療法別の選択状況 (医師, N = 105)



補足資料図7 注射薬のデメリットのため、経口薬を希望する割合（患者、N=405）



補足資料図8 注射薬のメリットに関する認識

(受理日：2024年7月24日)